

149. Die Spaltstücke von Ergocristin, Ergokryptin und Ergocornin

(8. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾)

von A. Stoll, A. Hofmann und B. Becker.

(29. VI. 43)

In der vorangehenden Arbeit dieser Reihe sind Ergotoxinpräparate, die bisher als einheitlich angesehen worden waren, in drei deutlich verschiedene, aber in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften einander verwandte Alkaloide: das Ergocristin, das Ergocornin und das Ergokryptin zerlegt worden. Ergocristin war schon länger bekannt; seine Beschreibung wurde ergänzt, während Ergokryptin und Ergocornin zum ersten Male aufgefunden, analysiert und beschrieben worden sind. In der vorliegenden Mitteilung wird der Vergleich der drei Alkaloide durch die Aufspaltung in ihre Bausteine und deren Identifizierung fortgesetzt.

Als erstes krystallisiertes Abbauprodukt eines Mutterkornalkaloids ermittelten *G. Barger* und *A. J. Ewins*²⁾ schon im Jahre 1910 bei der thermischen Zersetzung von Ergotin-Präparaten Dimethyl-brenztraubensäure-amid (Isobutyrylformamid), dessen chemische Natur sie durch Synthese sicherstellen konnten.

Als zweites krystallisiertes Abbauprodukt erhielten *S. Smith* und *G. M. Timmis*³⁾ bei der Spaltung von Ergotin mit n.methylalkoholischer Kalilauge eine krystallisierte Substanz, die alle charakteristischen Farbreaktionen der Mutterkornalkaloide noch gab und die sie mit Ergin bezeichneten. *W. A. Jacobs* und *L. C. Craig*⁴⁾ fanden bei der alkalischen Hydrolyse von Mutterkornalkaloiden eine stickstoffhaltige Säure, die durch Abspaltung von Ammoniak auch aus Ergin gewonnen werden konnte. Diese mit Lysergsäure („Lysergie acid“) bezeichnete Säure, ein Indolderivat mit der Bruttozusammensetzung $C_{16}H_{16}O_2N_2$, ist der wesentliche Bestandteil aller bisher untersuchten Mutterkornalkaloide.

Einen tieferen Einblick in den Aufbau der Mutterkornalkaloide gewährte die reduktive alkalische Hydrolyse durch Kochen mit Natrium in Butylalkohol, die *W. A. Jacobs* und *L. C. Craig*⁵⁾ zum ersten Male am Ergotin durchführten. Sie erhielten als Produkte der Hydrolyse und der Reduktion zwei aus Lysergsäure entstandene Alkohole, die als α - und β -Dihydro-lysergol bezeichnet wurden und aus dem übrigen Teil der Molekel Hydroxy-iso-valeriansäure, Phenylalaninol und Prolinol.

¹⁾ 7. Mitt. Helv. **26**, 1570 (1943). ²⁾ Soc. **97**, 284 (1910). ³⁾ Soc. **1932**, 763.

⁴⁾ J. Biol. Chem. **104**, 547 (1934); **106**, 393 (1934).

⁵⁾ Am. Soc. **57**, 383 (1935); J. Biol. Chem. **108**, 595 (1935).

Ein noch deutlicheres Bild über die Zusammensetzung der Mutterkornalkaloide lieferte die alkalische und die saure Hydrolyse¹⁾. Dabei fanden die erwähnten Autoren als Endprodukte der alkalischen Spaltung des Ergotins: Lysergsäure, Dimethyl-brenztraubensäure, Ammoniak und eine Peptidfraktion, die bei der sauren Hydrolyse *d,l*-Phenyl-alanin und *d,l*-Prolin ergab. Bei der Spaltung von Ergotin mit Säure wurden, unter Erhaltung der optischen Aktivität der Aminosäuren, *l*-Phenyl-alanin und *d*-Prolin und wiederum ein Dipeptid erhalten, das seiner Zusammensetzung nach aus Phenylalanin und Prolin bestand.

Die von *W. A. Jacobs* und *L. C. Craig*²⁾ durchgeführte alkalische und saure Hydrolyse des Ergotamins lieferte als Spaltprodukte ebenfalls Lysergsäure, Ammoniak, *l*-Phenyl-alanin und *d*-Prolin, aber zum Unterschied von Ergotin nicht Dimethyl-brenztraubensäure sondern Brenztraubensäure. Der Unterschied von C_2H_4 in den Bruttoformeln von Ergotamin ($C_{33}H_{35}O_5N_5$) und Ergotin ($C_{35}H_{39}O_5N_5$) war damit aufgeklärt.

Den Abbau des Alkaloidpaares Ergosin-Ergosinin führten *S. Smith* und *G. M. Timmis*³⁾ durch. Sie fanden dabei als Spaltstücke Lysergsäure, Ammoniak, Brenztraubensäure, *d*-Prolin und *l*-Leucin. Beim thermischen Abbau des Ergosins nach *Barger* und *Evins* fanden sie neben dem Brenztraubensäure-amid als schwer destillierbares dickes Öl ein Lactam, das sie als *l*-Leucyl-*d*-prolyl-lactam, $C_{11}H_{18}O_2N_2$ vom Smp. 148°, identifizieren konnten.

Der Abbau der Alkaloide der Ergotoxingruppe, bei dem wir uns im wesentlichen an die bekannten Methoden hielten, lieferte die analogen Fraktionen, wie sie bei den anderen Alkaloiden aufgefunden worden sind, nämlich Ammoniak, Lysergsäure, eine Ketosäure und zwei Aminosäuren.

So wurden als Spaltprodukte des Ergocristins bei der alkalischen Hydrolyse: Lysergsäure, Ammoniak, Dimethyl-brenztraubensäure, *d,l*-Prolin und *d,l*-Phenyl-alanin aufgefunden. Addiert man diese 5 Spaltprodukte unter Austritt von 4 Molekeln Wasser, so ergibt sich in der Tat die für das Ergocristin durch die Elementaranalyse ermittelte Bruttoformel $C_{35}H_{39}O_5N_5$.

Ergocristin — Ergocristinin	$C_{35}H_{39}O_5N_5$
Lysergsäure	$C_{16}H_{16}O_2N_2$
Dimethyl-brenztraubensäure	$C_5H_8O_3$
<i>l</i> -Phenyl-alanin	$C_9H_{11}O_2N$
<i>d</i> -Prolin	$C_5H_9O_2N$
Ammoniak	H_3N
	<hr style="width: 100%;"/>
	$C_{35}H_{37}O_5N_5$
— 4 H ₂ O	H_8O_4
	<hr style="width: 100%;"/>
	$C_{35}H_{39}O_5N_5$

¹⁾ J. Biol. Chem. **110**, 521 (1935).

²⁾ Science **81**, 256 (1935); J. Org. Chem. **1**, 245 (1937).

³⁾ Soc. **1937**, 396.

Ergocristin besteht demnach aus den nämlichen Bausteinen, wie sie an Ergotininpräparaten ermittelt worden sind.

Wir haben am Schluss unserer 1. Mitteilung dieser Reihe über Ergocristin und Ergocristinin¹⁾, indem wir die vollständige Hydrolyse dieser Alkaloide in Aussicht stellten, bereits mit der Möglichkeit identischer Bausteine von Ergotinin und Ergocristin gerechnet und eine verschiedene Anordnung der Spaltstücke als Eventualität ins Auge gefasst. Dieser Ausweg fällt nun dahin; denn die voranstehende 7. Mitteilung gibt darüber Aufschluss, dass es sich bei den Ergotininpräparaten, die *W. A. Jacobs* und *L. C. Craig* für ihre Spaltungsversuche verwendeten, nur um solche gehandelt haben kann, die reich an Ergocristinin waren.

Für den Abbau von Ergokryptin und Ergocornin bedienten wir uns neben der Aufspaltung mit Hydrazin zum Nachweis des Lysergrestes und der alkalischen Hydrolyse vor allem der thermischen Spaltung im Hochvakuum. Wir haben diese Methode, die schon von *G. Barger* und *A. J. Ewins*²⁾ und von *S. Smith* und *G. M. Timmis*³⁾ für den Abbau von Mutterkornalkaloiden verwendet worden ist, weiter ausgebaut und besitzen nun, wie im experimentellen Teil gezeigt wird, eine verfeinerte Ausführungsform, die gestattet, auf einfache Weise aus wenig Material die Ketosäure-amid- und die Aminosäure-Fraktion nebeneinander zu isolieren.

Beim Kochen von Ergokryptin sowohl als auch von Ergocornin mit Hydrazin liess sich der Lysergrest in guter Ausbeute als rac. Isolysergsäure-hydrazid⁴⁾ gewinnen. Die thermische Spaltung lieferte bei beiden Alkaloiden ein leichtflüchtiges Sublimat, das als Dimethylbrenztraubensäure-amid identifiziert werden konnte. Als schwer destillierbares dickes Öl wurde die Aminosäure-Fraktion in Form roher Lactame erhalten, die durch Umkrystallisieren rein gewonnen werden konnten. Das Lactam aus Ergokryptin war identisch mit *l*-Leucyl-*d*-prolyl-lactam, dem schon *S. Smith* und *G. M. Timmis*⁵⁾ beim Abbau von Ergosin begegnet sind.

Fügt man die ermittelten Spaltstücke des Ergokryptins, nämlich Lysergsäure, Ammoniak, Dimethylbrenztraubensäure, *l*-Leucin und *d*-Prolin unter Austritt von 4 Molekeln Wasser zusammen, so ergibt sich die Bruttoformel $C_{32}H_{41}O_5N_5$, die wir schon auf Grund von Elementaranalysen des Ergokryptins und seiner Salze ermittelt hatten⁶⁾.

1) Z. physiol. Ch. **250**, 1 (1937).

2) Soc. **97**, 284 (1910).

3) Soc. **1937**, 396.

4) *A. Stoll* und *A. Hofmann*, Z. physiol. Ch. **250**, 7 (1937).

5) Soc. **1937**, 396.

6) Siehe 7. Mitt. Helv. **26**, 1570 (1943).

Ergokryptin — Ergokryptinin	$C_{32}H_{41}O_5N_5$
Lysergsäure	$C_{16}H_{16}O_2N_2$
Dimethyl-brenztraubensäure . .	$C_5H_8O_3$
<i>l</i> -Leucin	$C_6H_{13}O_2N$
<i>d</i> -Prolin	$C_5H_9O_2N$
Ammoniak	$H_3 N$
	$C_{32}H_{40}O_9N_5$
- 4 H ₂ O	$H_8 O_4$
	$C_{32}H_{41}O_5N_5$

Aus Ergocornin erhielten wir ein Lactam von der Zusammensetzung $C_{10}H_{16}O_2N_2$, das bei der sauren Hydrolyse in *d*-Prolin und *l*-Valin zerfiel. Damit ist zum ersten Male die Aminosäure Valin als Baustein eines einheitlichen Mutterkornalkaloides isoliert worden.

Die Spaltstücke des Ergocornins: Lysergsäure, Ammoniak, Dimethyl-brenztraubensäure, *l*-Valin und *d*-Prolin ergeben beim Zusammentritt unter Verlust von 4 Molekeln Wasser für das Ergocornin die Elementarzusammensetzung $C_{31}H_{39}O_5N_5$, die mit der durch die Elementaranalyse für Ergocornin und Ergocorninin ermittelten Bruttoformel¹⁾ übereinstimmt.

Ergocornin — Ergocorninin	$C_{31}H_{39}O_5N_5$
Lysergsäure	$C_{16}H_{16}O_2N_2$
Dimethyl-brenztraubensäure . .	$C_5H_8O_3$
<i>l</i> -Valin	$C_5H_{11}O_2N$
<i>d</i> -Prolin	$C_5H_9O_2N$
Ammoniak	$H_3 N$
	$C_{31}H_{47}O_9N_5$
- 4 H ₂ O	$H_8 O_4$
	$C_{31}H_{39}O_5N_5$

Zusammenfassend sei festgehalten, dass die drei Alkaloide der Ergotoxingruppe, neben dem charakteristischen Hauptbestandteil, der *d*-Lysergsäure, in zwei weiteren Bausteinen, dem Dimethyl-brenztraubensäure-amid und *d*-Prolin übereinstimmen, während sie sich in einem vierten Spaltstück, einer weiteren Aminosäure, unterscheiden; es ist dies beim Ergocristin: *l*-Phenyl-alanin, beim Ergokryptin: *l*-Leucin und beim Ergocornin: *l*-Valin.

Die heutige Kenntnis über die Bausteine der bis jetzt untersuchten natürlichen Mutterkornalkaloide ermöglicht ihre Gruppierung. Die erste Gruppe, die Ergotamingruppe ist charakterisiert durch Brenztraubensäure als α -Ketosäure. Zu ihr gehören die Alkaloidpaare Ergotamin-Ergotaminin und Ergosin-Ergosinin. Die zweite Gruppe, die Ergotoxingruppe umfasst die Alkaloidpaare Ergocristin-Ergocristinin, Ergokryptin-Ergokryptinin und Ergocornin-Ergocorninin, die als Ketosäure Dimethyl-brenztraubensäure enthalten.

¹⁾ Siehe 7. Mitt. Helv. **26**, 1570 (1943).

Prinzipiell verschieden, aber ebenfalls mit Lysergsäure als Hauptbestandteil, sind die Alkaloide vom Typus des Ergobasins gebaut. Die Lysergsäure ist darin mit einem Aminoalkohol amidartig verknüpft, in dem in der Natur bisher einzig aufgefundenen Alkaloidpaar dieser Bauart, dem Ergobasin-Ergobasinin, mit *l*-2-Aminopropanol. Auf Grund dieser Gruppierung ergibt sich eine Systematik der Mutterkornalkaloide, wie sie in Tabelle I veranschaulicht wird. Es sei daran erinnert, dass sich die physiologisch wirksameren linksdrehenden Paarlinge von der Lysergsäure, die weniger wirksamen stark rechtsdrehenden Paarlinge von der Isolysergsäure ableiten, wie es in den Vertikalkolumnen zum Ausdruck kommt.

Tabelle I.

Systematik der natürlichen Mutterkornalkaloide.

A. Polypeptid-Typus.

Charakterisiert durch Lyserg-rest, Ammoniak, Keto-säure, *d*-Prolin und 1 weitere Amino-säure.

weitere Aminosäure	1. Ergotamingruppe (Brenztraubensäuregruppe)		2. Ergotoxingruppe (Dimethyl-brenztraubensäuregruppe)	
	Lysergsäure-reihe	Isolysergsäure-reihe	Lysergsäure-reihe	Isolysergsäure-reihe
<i>l</i> -Phenylalanin	Ergotamin \rightleftharpoons Ergotaminin $C_{33}H_{35}O_5N_5$		Ergocristin \rightleftharpoons Ergocristinin $C_{35}H_{39}O_5N_5$	
<i>l</i> -Leucin	Ergosin \rightleftharpoons Ergosinin $C_{30}H_{37}O_5N_5$		Ergokryptin \rightleftharpoons Ergokryptinin $C_{32}H_{41}O_5N_5$	
<i>l</i> -Valin			Ergocornin \rightleftharpoons Ergocorninin $C_{31}H_{39}O_5N_5$	

B. Säureamid-Typus.

Charakterisiert durch Lyserg-rest und Amino-alkohol.

3. Ergobasingruppe.

Amino-alkohol	Lysergsäure-reihe	Isolysergsäure-reihe
<i>l</i> -2-Aminopropanol-1	Ergobasin \rightleftharpoons Ergobasinin $C_{19}H_{23}O_2N_3$	

Experimenteller Teil.

1. Der Abbau von Ergocristin.

Zur Einarbeitung in die Methodik lernten wir nach den Angaben von *W. A. Jacobs* und *L. C. Craig*¹⁾ den Abbau eines Ergotoxinpräparates kennen zu einer Zeit, als von den drei Alkaloidpaaren der Ergotoxingruppe erst Ergocristin-Ergocristinin in reiner Form vorlagen und als man auf Grund der einheitlichen Krystallisation von Ergotoxin aus Benzol krystallisierte Ergotoxinpräparate noch als einheitlich ansah. Der Zufall wollte es offenbar, dass sowohl wir selbst, als auch die amerikanischen Autoren Ergotoxin- bzw. Ergotinin-Präparate dem Abbau unterwarfen, die reich an Ergocristin bzw. Ergocristinin waren, sonst wäre es nicht möglich gewesen, dass die aufgefundenen Spaltstücke beim Abbau des Ergotoxins bzw. Ergotins und des Ergocristins sowohl qualitativ und quantitativ weitgehend übereinstimmten, wie die Zusammenfassung in der Tabelle II am Schlusse dieses Abschnitts zeigt.

Auf Einzelheiten der alkalischen Hydrolyse in unserm Einarbeitungsbeispiel mit Ergotoxinpräparaten, für das wir 1,2 g reines, aus Benzol umkrystallisiertes Präparat, entsprechend 1,0 g lösungsmittelfreiem „Ergotoxin“, verwendeten, wollen wir aus Raumersparnisgründen nicht eingehen. Der Arbeitsgang ist aus dem folgenden Beispiel zur Hydrolyse des Ergocristins ersichtlich; die Ergebnisse des Versuchs mit Ergotoxin sind in der Tabelle II, 1. Kolonne, verwertet.

Die alkalische Hydrolyse von Ergocristin. 1,1 g aus Aceton umkrystallisiertes reinstes Ergocristin, entsprechend 1,0 g lösungsmittelfreiem Produkt, lösten wir in 10 cm³ methylalkoholischer n. KOH und verjagten den Alkohol bei Zimmertemperatur an der Pumpe. Der zurückbleibende Sirup wurde mit 20 cm³ 8-proz. wässriger Kalilauge versetzt und 1 Stunde auf dem Dampfbad erhitzt, während gleichzeitig ein kräftiger Stickstoffstrom durch den Kolben in eine anschließende Waschflasche mit 0,1-n. HCl geleitet wurde. Nach einer Stunde waren 13,6 cm³ der vorgelegten Säure verbraucht, was einer Ausbeute von 0,83 Mol Ammoniak entspricht.

Der braune Kolbeninhalt wurde nun mit verdünnter Schwefelsäure eben angesäuert (Kongo grau) und ohne Rücksicht auf das ausfallende Lysergsäure-sulfat im Extraktionsapparat erschöpfend mit Äther ausgezogen, wobei die Vorlage öfters gewechselt wurde. Die abgedampften vereinigten Ätherauszüge hinterliessen ein Öl von typischem, stechendem Geruch, das in wenig Wasser aufgenommen wurde. Man klärte die wässrige Lösung von etwas unlöslichen Schmierern durch Filtration und versetzte das Filtrat mit dem gleichen

¹⁾ *J. Biol. Chem.* **104**, 547 (1934) und **110**, 521 (1935); ferner *J. Org. Chem.* **1**, 245 (1936).

Volumen einer Lösung von Phenylhydrazin in Eisessig. Das Dimethyl-brenztraubensäure-phenylhydrazon schied sich fast momentan in kurzen, hellgelben Nadelchen (150 mg) ab. Aus verdünntem Alkohol wiederholt umkrystallisiert, bestand das Präparat aus langen, dünnen Prismen und erwies sich, auf Grund seines Schmelzpunktes und der Mischschmelzpunkte, mit synthetischem und mit aus „Ergotoxin“ gewonnenem Hydrazon identisch.

2,888 mg Subst. gaben 6,788 mg CO₂ und 1,815 mg H₂O.

3,052; 3,123 mg Subst. gaben 0,358; 0,371 cm³ N₂ (21°, 756 mm; 20°, 752 mm).

C ₁₁ H ₁₄ O ₂ N ₂	Ber. C 64,08	H 6,84	N 13,59%
	Gef. „ 64,10	„ 7,03	„ 13,55; 13,69%

Die ausgätherte, saure wässrige Suspension wurde abgenutscht und mit Wasser nachgewaschen. Der Rückstand wurde mit absolut alkoholischem Ammoniak aufgenommen, von Unlöslichem abfiltriert und das Filtrat zur Trockne verdampft. Der Rückstand löste sich in verdünntem wässrigem Ammoniak zu einer klaren gelblichen Lösung, aus der die Lysergsäure mit Kohlendioxyd als nahezu weisses Krystallpulver (230 mg) ausgefällt wurde. Das aus Wasser umkrystallisierte Präparat war in allen seinen Eigenschaften, wie der Krystallform, dem Schmelzpunkt (ca. 240° zers.)¹⁾ und der optischen Drehung identisch mit *d*-Lysergsäure.

3,504; 3,063 mg Subst. gaben 0,323; 0,284 cm³ N₂ (21°, 756 mm; 19°, 756 mm)

C ₁₆ H ₁₆ O ₂ N ₂	Ber. N 10,45	Gef. N 10,65; 10,78%
---	--------------	----------------------

[α]_D²⁰ = +39°, 40° (c = 0,34 und 0,45 in Pyridin).

Die wässrige, schwach kongosaure Mutterlauge der Lysergsäure wurde mit Soda eben alkalisch gemacht und daraus mit Kohlendioxyd die letzten Spuren von Lysergsäure ausgefällt. Den aus der filtrierten und zur Trockne verdampften Lösung hinterbleibenden Rückstand zog man wiederholt mit heissem absolutem Alkohol aus, verdampfte die vereinigten Alkoholauszüge zur Trockne, versetzte den schmierigen braunen Rückstand mit 10 cm³ konz. Salzsäure und erhitzte während 8 Stunden auf dem Dampfbad.

Die mittlerweile tief dunkel gefärbte Lösung, welche die Aminosäuren enthielt, wurde sorgfältig zur Trockne verdampft. Den Rückstand nahm man in etwas Wasser auf, zentrifugierte von Unlöslichem, versetzte die geklärte Lösung mit verdünntem Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion und dampfte zur Trockne ein. Der wiederum in wenig Wasser aufgenommene Rückstand lieferte nach zweimaliger Filtration mit etwas Tierkohle ein völlig farbloses Filtrat. Nach dessen Einengen auf ca. 2 cm³ erfolgte beim Abkühlen eine reichliche Krystallisation von Phenyl-alanin (90 mg), das nach einmaligem Umkrystallisieren aus Wasser in glänzenden Blättchen vom Smp. 260° erschien.

3,635; 4,441 mg Subst. gaben 0,265; 0,325 cm³ N₂ (20°, 758 mm; 19°, 756 mm).

C ₉ H ₁₁ O ₂ N	Ber. N 8,48	Gef. N 8,47; 8,51%
---	-------------	--------------------

¹⁾ Die von uns ermittelten Schmelzpunkte dieser Arbeit sind korrigiert.

Die vom Phenyl-alanin abgetrennte Mutterlauge wurde zur Trockne verdampft, der Rückstand mit Methanol aufgenommen und vom Unlöslichen abfiltriert, worauf die Veresterung der Aminosäure in üblicher Weise durch Einleiten von trockenem Salzsäuregas bis zur Sättigung erfolgte. Das Lösungsmittel wurde nun unterhalb 35° vollständig verjagt und der Rückstand in einigen Tropfen Wasser aufgenommen. Nach dem Überschieben mit Äther versetzte man unter kräftiger Eis-Kochsalzkühlung mit Kaliumcarbonat bis zur eben alkalischen Reaktion und schüttelte mit frischem, vorgekühltem Äther noch etwa achtmal aus. Die vereinigten, mit Natriumsulfat getrockneten Ätherauszüge wurden eingedampft und der ölige, braun-gefärbte Rückstand in einem zweimal abgewinkelten Röhrchen bei 80–85°/12 mm destilliert. Dabei erhielt man etwa 30 mg eines farblosen Öles mit dem typischen Geruch des Prolin-esters.

Für die Darstellung des Goldsalzes nahm man den Ester in verdünnter Salzsäure auf, versetzte mit einer salzsauren Lösung von Gold(III)-chlorid in Methanol und engte sorgfältig ein, wobei das Goldkomplexsalz des racemischen Prolin-methylesters auskristallisierte. Schmelzpunkt (152°) und Mischschmelzpunkt zeigten die Identität mit dem entsprechend dargestellten Prolinester-Goldsalz aus „Ergotoxin“ und aus käuflichem *d,l*-Prolin.

In der folgenden Tabelle II sind die Ausbeuten an Spaltprodukten bei der Hydrolyse eines Ergotoxinpräparates und von Ergocristin aufgeführt und den entsprechenden Werten, die von *W. A. Jacobs* und *L. C. Craig* mit einem Ergotin-Präparat ermittelt wurden, gegenübergestellt. Der relativ tiefe Wert für Phenyl-alanin in der Kolonne des „Ergotoxins“ deutet daraufhin, dass in diesem Präparat mindestens 1 Alkaloid enthalten war, das an Stelle von Phenyl-alanin eine andere Aminosäure (Leucin oder Valin) enthielt.

Tabelle II.

Ausbeuten der Spaltprodukte, berechnet auf je 1,0 g Substanz.

		„Ergotoxin“	Ergocristin	„Ergotin“ (<i>Jacobs</i>)
Ammoniak	Mol.	0,89	0,83	0,86 ¹⁾
Hydrazon	mg	110	150	ca. 100 ¹⁾
Lysergsäure	mg	250	230	260 ¹⁾
Phenyl-alanin	mg	50	90	110 ²⁾
Prolin-ester	mg	50	30	60 ²⁾

¹⁾ *W. A. Jacobs* und *L. C. Craig*, *J. Biol. Chem.* **104**, 547 (1934).

²⁾ Dieselben, ebenda **110**, 521 (1935).

2. Der Abbau von Ergokryptin.

A. Isolierung des Lysergrestes. Bequemer als durch Spaltung mit Kalilauge lässt sich, wie wir bereits gezeigt haben¹⁾, der Lysergrest in Form des rac. Isolysergsäure-hydrazids aus Mutterkornalkaloiden isolieren. 0,20 g Ergokryptin wurden zusammen mit 0,5 cm³ wasserfreiem Hydrazin eine halbe Stunde im Ölbad (Badtemperatur 135°) leicht gekocht. Die vorsichtig mit 0,27 cm³ Wasser verdünnte Lösung wurde noch eine halbe Stunde weiter gekocht und schied nach dem Erkalten 0,07 g rac. Isolysergsäure-hydrazid in kristallisiertem Zustand aus. Beim Umkrystallisieren aus der 200-fachen Menge kochendem Alkohol erschien das Hydrazid in den typischen 6-eckigen Platten vom Smp. 240°.

B. Bestimmung der Ketosäure- und der Aminosäure-Fraktion durch thermische Spaltung im Vakuum. Für die Versuchsanordnung bedienten wir uns einer kleinen Apparatur, wie sie in Fig. 1 skizziert ist. Da beim Zersetzungspunkt der Alkaloide, der zwischen 180° und 220° liegt, die Substanz leicht verspritzt und hochkriecht, war für das Zersetzungsgefäß eine Spezialkonstruktion notwendig. Der Raum A dient zur Aufnahme der Substanz, der Raum B soll Überspritzen und Hochkriechen in die Vorlage C verhindern. Da die Aminosäure-Fraktion, in dem vorliegenden Fall *l*-Leucyl-*d*-prolyl-lactam, sehr schwer destilliert, so ist wichtig, dass

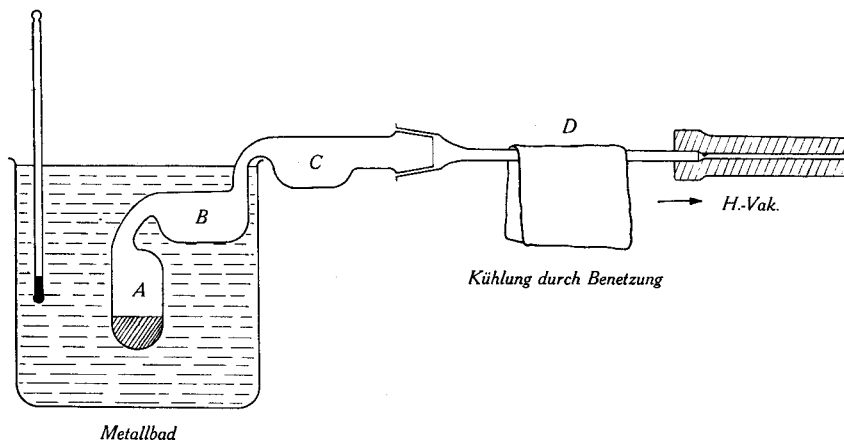


Fig. 1.

Apparat für die thermische Zerlegung von Mutterkornalkaloiden.

der Weg von dem in ein Metallbad eingetauchten Teil A-B zur Vorlage C möglichst kurz ist. An den Schliff der Vorlage C ist ein Glasrohr von ca. 15 cm Länge und einem Durchmesser von ca. 5 mm angeschlossen, das mit einer guten Öl-Vakuumpumpe verbunden ist. Das Glasrohr D, in welches das Ketosäure-amid sublimiert, ist mit

¹⁾ Z. physiol. Ch. **250**, 7 (1937); Helv. **26**, 925 (1943).

einem Stück Filtrierpapier umwickelt, das man zur Kühlung mit Äther benetzt.

1,0 g feinst pulverisiertes Ergokryptin wurde im Gefäss A nach dem Evakuieren mit der Ölpumpe auf 0,05—0,1 mm Hg im Metallbad rasch auf 200° erhitzt. Von da an wurde die Temperatur nur langsam auf 215° erhöht, wobei das Alkaloid schmolz und sich in dem durch Auftropfen von Äther kalt gehaltenen Rohr D ein Sublimat ansetzte. Bald begann auch ein gelbes, dickes Öl nach C überzudestillieren. Nach 30 Minuten, innerhalb welcher Zeit die Temperatur des Metallbades langsam bis auf 240° gesteigert wurde, war die Reaktion beendet.

Das Glasrohr D war alsdann mit einem schneeweissen Sublimat überzogen, das nun mit einem Gemisch von Chloroform und Methylalkohol in ein kleines Kölbchen herausgelöst und daraus bei einer Badtemperatur von 100°, bei 15 mm, erneut sublimiert wurde. Man erhielt so 90 mg rein weisser Sublimationskrystalle vom Smp. 107°, die mit einem authentischen Präparat von Dimethyl-brenztraubensäure-amid keine Schmelzpunktserniedrigung ergaben.

3,175; 3,238 mg Subst. gaben	6,123; 6,243 mg CO ₂ und	2,286; 2,335 mg H ₂ O.
2,996; 3,153 mg Subst. gaben	0,327; 0,344 cm ³ N ₂ (21°, 748 mm; 21°, 748 mm).	
C ₅ H ₉ O ₂ N	Ber. C 52,15	H 7,88
	Gef. „ 52,60; 52,58	„ 8,06; 8,07
		N 12,16%
		„ 12,47; 12,47%

Das hellgelbe, von Krystallen durchsetzte Öl der Vorlage C wurde mit Chloroform herausgelöst und wog roh 0,4 g. Durch Aufkochen mit 2 cm³ Wasser liess sich eine darin schwer lösliche krystallisierte Substanz abtrennen, die durch Zersetzung des Lysergsäure-Restes entstanden ist und über deren nähere Untersuchung in anderem Zusammenhang berichtet werden soll. Der Rückstand (0,28 g) der zur Trockne verdampften wässerigen Lösung liess sich in wenig Chloroform auflösen und schied beim Verdünnen mit Äther wenig dunkle Flocken ab, die durch Filtration mit einer Talknutsche abgetrennt wurden. Aus dem hellgelben Filtrat krystallisierte das *l*-Leucyl-*d*-prolyl-lactam in feinen Nadelchen, die durch Aufnehmen in Aceton und Verdünnen mit Äther umkrystallisiert wurden und dann einen Smp. von 148—150° aufwiesen. Für die Elementaranalyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 130—135° sublimiert, wodurch sich der Schmelzpunkt nicht mehr veränderte.

3,112; 3,130 mg Subst. gaben	7,191; 7,220 mg CO ₂ und	2,380; 2,387 mg H ₂ O.
3,164; 2,765 mg Subst. gaben	0,381; 0,330 cm ³ N ₂ (21°, 746 mm; 21°, 748 mm).	
C ₁₁ H ₁₈ O ₂ N ₂	Ber. C 62,83	H 8,63
	Gef. „ 63,02; 62,91	„ 8,56; 8,53
		„ 13,47; 13,64%
[α] _D ²⁰ = +92°; [α] ₅₄₆₁ ²⁰ = +109° (c = 1,0 in Wasser).		

Für die saure Hydrolyse des *l*-Leucyl-*d*-prolyl-lactams kochte man 0,2 g Substanz in 15 cm³ konz. Salzsäure unter Rückfluss während 18 Stunden. Dann wurde die Salzsäure abgedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst, mit Silbercarbonat entchlort, in Lösung gegangene Silberionen mit Schwefelwasserstoff

entfernt und die Lösung wiederum zur Trockne verdampft. Der Rückstand hinterliess beim Aufnehmen mit absolutem Alkohol 90 mg einer in diesem Lösungsmittel schwer löslichen Substanz, die schon ziemlich reines *l*-Leucin darstellte. Zur weiteren Reinigung wurde das Präparat aus wässrigem Alkohol umkrystallisiert, wobei es in schneeweissen Schuppen vom Smp. 280° (unter Zersetzung) erhalten wurde. Für die Analyse wurde die Aminosäure noch bei 170° im Hochvakuum sublimiert.

3,217 mg Subst. gaben 6,499 mg CO₂ und 2,804 mg H₂O.

3,268 mg Subst. gaben 0,313 cm³ N₂ (21°, 748 mm).

C ₆ H ₁₃ O ₂ N	Ber. C	54,94	H	9,99	N	10,68%
	Gef. „	55,10	„	9,75	„	10,94%

$[\alpha]_D^{20} = -10,8^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = -13,4^\circ$ (c = 2,0 in Wasser).

Die in absolutem Alkohol leicht lösliche Fraktion aus der Hydrolyse des Lactams stellte nach dem Eindampfen zur Trockne eine glasige hellbraune Masse dar.

$[\alpha]_D^{20} = +63^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = +72^\circ$ (c = 1,0 in Wasser).

Zur Reinigung wurde die Verbindung bei 140–160° im Hochvakuum sublimiert und dann zur Charakterisierung als *d*-Prolin in dessen Cadmiumchlorid-Doppelsalz übergeführt¹⁾. Die weissen, flachen Nadeln zeigten einen Smp. von 210°.

3,085 mg Subst. gaben 2,185 mg CO₂ und 0,973 mg H₂O.

5,618 mg Subst. gaben 0,226 cm³ N₂ (20°, 741 mm).

C ₅ H ₉ O ₂ N·CdCl ₂ ·H ₂ O	Ber. C	18,96	H	3,50	N	4,43%
	Gef. „	19,32	„	3,53	„	4,62%

3. Der Abbau von Ergocornin.

A. Isolierung der *d*-Lysergsäure. 0,5 g Ergocornin wurden mit 10 cm³ 8-proz. wässriger Kalilauge 1 Stunde auf dem Dampfbad erhitzt. Beim Ansäuern mit 2-n. Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion krystallisierte das Lysergsäure-sulfat aus. Es wurde durch Verreiben mit ammoniakalischem Alkohol zerlegt und die freie Säure aus kochendem Wasser umkrystallisiert, wobei sie in den typischen 6-eckigen Plättchen vom Zersetzungspunkt 240° auskrystallisierte.

$[\alpha]_D^{20} = +33^\circ$ (c = 0,3 in Pyridin).

B. Thermische Spaltung im Vakuum. 1,0 g Ergocornin wurden analog wie Ergokryptin in der oben beschriebenen Apparatur der thermischen Spaltung unterworfen. Das leichtflüchtige Sublimat vom Smp. 109° war Dimethyl-brenztraubensäure-amid; es zeigte im Mischschmelzpunkt keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,148 mg Subst. gaben 6,018 mg CO₂ und 2,172 mg H₂O.

2,453 mg Subst. gaben 0,265 cm³ N₂ (20°, 743 mm).

C ₅ H ₉ O ₂ N	Ber. C	52,15	H	7,88	N	12,16%
	Gef. „	52,14	„	7,72	„	12,30%

¹⁾ A. Winterstein, Klein's Handbuch der Pflanzenanalyse 4, 70 (J. Springer, Wien, 1933).

Das schwer destillierbare gelbe Öl der Vorlage C wurde zur Abtrennung des in Wasser schwer löslichen Abbauproduktes der Lysergsäure mit Wasser behandelt. Aus dem Rückstand der zur Trockne eingedampften wässerigen Lösung konnte das *l*-Valyl-*d*-prolyl-lactam durch Umkrystallisieren aus Essigester in dicken Platten und Polymeren vom Smp. 147–149° gewonnen werden. Für die Analyse sublimierte man die Substanz noch einmal unter 0,1 mm Druck bei 120–130°.

3,148; 3,118 mg Subst. gaben 7,095; 6,992 mg CO₂ und 2,394; 2,403 mg H₂O.
 3,455; 3,369 mg Subst. gaben 0,422; 0,419 cm³ N₂ (19°, 740 mm; 20°, 740 mm).

C ₁₀ H ₁₆ O ₂ N ₂	Ber. C 61,20	H 8,22	N 14,28%
	Gef. „ 61,47; 61,16	„ 8,51; 8,62	„ 13,91; 14,11%

$[\alpha]_D^{20} = +88^\circ$; $[\alpha]_{5461}^{20} = +107^\circ$ ($c = 1$ in Wasser)

Für die Isolierung der einzelnen Aminosäuren wurden 85 mg Lactam während 12 Stunden mit konz. Salzsäure unter Rückfluss gekocht. Die auf übliche Weise entchlorte Lösung hinterliess beim Eindampfen zur Trockne einen Rückstand, der sich durch Behandeln mit absolutem Alkohol in eine unlösliche und eine leichtlösliche Fraktion zerlegen liess. Der unlösliche Teil konnte aus wässrigem Alkohol umkrystallisiert werden und bestand aus den 6-eckigen Blättchen des *l*-(+)-Valins. Für die Analyse wurde das Präparat im Hochvakuum bei 180° sublimiert.

3,165 mg Subst. gaben 6,026 mg CO₂ und 2, 62 mg H₂O
 3,240 mg Subst. gaben 0,338 cm³ N₂ (21°, 7· 2 mm)

C ₅ H ₁₁ O ₂ N	Ber. C 51,24	H 9,47	N 11,96%
<i>l</i> -(+)-Valin	Gef. „ 51,93	„ 9,41	„ 11,83%

$[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$ ($c = 0,15$ in 20-proz. Salzsäure).

Die in Alkohol leichtlösliche Fraktion aus der Hydrolyse des Lactams zeigte ein spezifisches Drehvermögen $[\alpha]_D^{20} = +60^\circ$ ($c = 1,0$ in Wasser). Zur weiteren Identifizierung wurde das rohe *d*-Prolin mit Dimethyl-sulfat und Natronlauge behandelt und das Methylierungsprodukt als Goldchlorid-Komplexsalz aus salzsaurer Lösung krystallisiert¹⁾. Das Dimethyl-*d*-prolin-betain-tetrachloroaurat(III), C₇H₁₃O₂N·HAuCl₄, zeigte einen Smp. 245°.

Chemisch-pharmazeutisches Laboratorium
 „Sandoz“, Basel.

¹⁾ S. Smith und G. M. Timmis, 1937, 400.